

# Эффективность применения ритуксимаба у больной с генерализованной формой гранулематоза с полиангиитом (описание клинического случая)

Койлубаева Г.М., Руденко Р.И., Абдулкадырова З.А., Эралиева В.Т.

Отделение ревматологии Национального центра кардиологии и терапии, Кыргызская Республика, Бишкек 720040, Кыргызстан, Бишкек, ул. Тоголок Молдо, д. 3

Системные васкулиты (СВ) характеризуются воспалением стенки кровеносных сосудов, спектр их клинических проявлений зависит от типа, размера, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления. Этиология большинства первичных СВ неизвестна. В патогенезе СВ играют роль антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). Наличие АНЦА в сыворотке крови больных и корреляция их уровня с тяжестью клинических проявлений послужили причиной для выделения подгруппы системных некротизирующих васкулитов, ассоциирующихся с синтезом АНЦА: гранулематоза с полиангиитом (ГПА), микроскопического полиангиита (МПА), синдрома Черджа — Стросс. ГПА характеризуется системным гранулематозно-некротизирующим васкулитом, поражающим мелкие сосуды верхних дыхательных путей, легких и почек.

Представлен случай трудной диагностики и успешного лечения ритуксимабом (РТМ) генерализованной формы ГПА у пациентки 45 лет. Заболевание дебютировало локальным поражением верхних отделов респираторного тракта, гранулематозным воспалением сосудов легких с образованием множественных инфильтратов с элементами деструкции легочной ткани, некротизирующим гломерулонефритом. Несмотря на активное иммуносупрессивное лечение, наблюдалось быстрое прогрессирование ГПА с последующим развитием дыхательной недостаточности, что было вызвано стенозирующим подскладочным ларингитом, приведшим к формированию трахеостомы. Поражение органа зрения грозило развитием тяжелых осложнений, в том числе полной слепоты. Показана эффективность РТМ при генерализованной форме ГПА с неблагоприятным прогнозом.

**Ключевые слова:** системные васкулиты; гранулематоз с полиангиитом; диагностика; лечение.

**Контакты:** Гулазык Маликовна Койлубаева; [makmal@rambler.ru](mailto:makmal@rambler.ru)

**Для ссылки:** Койлубаева ГМ, Руденко РИ, Абдулкадырова ЗА, Эралиева ВТ. Эффективность применения ритуксимаба у больной с генерализованной формой гранулематоза с полиангиитом (описание клинического случая). Современная ревматология. 2014;(4):43–47.

## *Efficiency of using rituximab in a patient with generalized granulomatosis with polyangiitis: A case report*

*Koilubaeva G.M., Rudenko R.I., Abdulkadyrova Z.A., Eralieva V.T.*

*Department of Rheumatology, National Center for Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic, Moscow, Russia 3, Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyzstan*

Systemic vasculitides (SVs) are characterized by inflammation of the blood vessels wall; the spectrum of their clinical manifestations depends on the type, extent, and location of affected vessels and the activity of systemic inflammation. The etiology of most primary SVs is unknown. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) are implicated in its pathogenesis. The presence of ANCA in patients' serum and the correlation of their level with the severity of clinical manifestations served as a basis for identifying a subgroup of systemic necrotizing vasculitides associated with ANCA synthesis: granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis, and Churg — Strauss syndrome. GPA is characterized by systemic granulomatous necrotizing vasculitis involving the small vessels of the upper respiratory tract, lung, and kidney.

The paper describes a case of difficult diagnosis and successful rituximab (RTM) treatment of generalized GPA in a 45-year-old female patients. The disease occurred with local damage to the upper respiratory tract, granulomatous inflammation of the pulmonary vessels to form multiple infiltrates with lung tissue destruction elements and necrotizing glomerulonephritis. Despite intensive immunosuppressive treatment, there was a rapid GPA progression with the further development of respiratory failure, which had been induced by stenotic laryngitis subglottica leading to tracheostoma. Damage to the organ of vision could lead to severe complications, including amaurosis. RMT was shown to be effective in treating generalized GPA with a poor prognosis.

**Key words:** systemic vasculitides; granulomatosis with polyangiitis; diagnosis; treatment.

**Contact:** Gulazyk Malikovna Koilubaeva; [makmal@rambler.ru](mailto:makmal@rambler.ru)

**For reference:** Koilubaeva GM, Rudenko RI, Abdulkadyrova ZA, Eralieva VT. Efficiency of using rituximab in a patient with generalized granulomatosis with polyangiitis: A case report. Modern Rheumatology Journal. 2014;(4):43–47.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-43-47>

Системные васкулиты (СВ) — группа острых и хронических заболеваний, важнейшим патоморфологическим признаком которых является воспаление стенки кровеносных сосудов, а спектр клинических проявлений зави-

сит от типа, размера, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления. Первое описание клинической и морфологической картины СВ принадлежит А. Куссмауль и Р. Маер (1866 г.). К середине XX в. в ли-

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

температуре были представлены практически все нозологические формы СВ.

В МКБ-10 СВ входят в группу XIII (системные поражения соединительной ткани) и отнесены к подгруппам M30 и M31. Распространенность СВ колеблется от 0,4 до 14 и более случаев на 100 тыс. населения. По данным последних эпидемиологических исследований, наметилась тенденция к увеличению их распространенности [1–4]. СВ чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, могут развиваться в любом возрасте, но пик заболеваемости приходится на 4–5-е десятилетие жизни. Исключением являются геморрагический васкулит и болезнь Кавасаки, которые наблюдаются в детском и юношеском возрасте.

Этиология большинства первичных СВ неизвестна. Только некоторые их формы связаны с определенными причинными факторами, такими, как вирус гепатита В при узелковом полиартериите, вирус гепатита С при эссенциальном криоглобулинемическом васкулите. Отдельные сообщения о роли тех или иных микроорганизмов как потенциальных этиологических факторов (вирусы гриппа и парагриппа, кори, краснухи, Эпштейна — Барр, парвовирус В19, цитомегаловирус, микобактерии туберкулеза) остаются единичными и не подтверждаются сериями наблюдений.

Основной патогенетический механизм СВ связан с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), представляющими собой гетерогенную популяцию аутоантител, реагирующих с различными ферментами цитоплазмы нейтрофилов, в первую очередь с протеиназой 3 (ПРЗ) и миелопероксидазой, реже с лактоферрином, эластазой, катепсином G и другими антигенами [5]. Доказано, что связывание АНЦА с соответствующими мишенями активированных нейтрофилов и моноцитов приводит к их преждевременной дегрануляции с освобождением лизосомальных ферментов и продуцированию токсичных радикалов кислорода, которые вызывают деструкцию сосудистой стенки. Кроме того, нарушается трансэндотелиальная миграция лейкоцитов из сосудистого русла, что приводит к образованию воспалительной гранулемы, составляющей основу морфологической картины гранулематозных васкулитов [6].

Наличие АНЦА в сыворотке крови больных и корреляция их уровня с тяжестью клинических проявлений послужили причиной для выделения подгруппы системных некротизирующих васкулитов, ассоциирующихся с синтезом АНЦА: гранулематоза с полиангиитом (ГПА), микроскопического полиангиита (МПА), синдрома Черджа — Стросс [7].

ГПА характеризуется системным гранулематозно-некротизирующим васкулитом, поражающим мелкие сосуды верхних дыхательных путей, легких и почек [8, 9]. Клиническое течение ГПА весьма полиморфно. В зависимости от наличия или отсутствия поражения почек выделяют ограниченную и генерализованную формы ГПА [10, 11]. Возможны другие проявления — поражение кожи, суставов, сердца, ЦНС, органа зрения и слуха.

Для лабораторной диагностики и оценки активности ГПА большое значение имеет определение антител к ПРЗ, характеризующихся цитоплазматическим типом свечения АНЦА. Показано, что их наличие в сыворотке крови у больных ГПА и МПА связано с тяжелым быстропрогрессирующим гломерулонефритом [12, 13].

В целом для ГПА характерно чрезвычайно агрессивное течение, в ряде случаев плохо контролируемое комбинированной иммуносупрессивной терапией, а также различными экстракорпоральными методами. В последнее время огромное значение придано применению биологической терапии, изменившей стратегию лечения многих аутоиммунных заболеваний, в том числе СВ. Так, появление ритуксимаба (РТМ), химерного моноклонального антитела к CD 20+лимфоцитам, позволило расширить возможности терапии резистентных форм ГПА.

Приводим собственное наблюдение трудной диагностики и успешного лечения РТМ больной с генерализованной формой ГПА.

**Больная М., 45 лет,** заболевание дебютировало в феврале 2006 г. с поражения верхних отделов респираторного тракта, проявившегося явлениями язвенно-некротического ринита: слизисто-гнойными выделениями из носа с образованием кровянистых корочек, затруднявших носовое дыхание. Через 5 мес (в июне) развилось системное поражение внутренних органов. Отмечены вовлечение почек по типу нефротического синдрома, сопровождавшееся отеками нижних конечностей, выраженной протеинурией (4000–5600 мг), нарушением азотовыделительной функции (повышение уровня креатинина сыворотки крови до 240 мкмоль/л); геморрагические высыпания на коже в области голеней и тыла стоп; поражение легких в виде одышки и кашля с кровохарканьем, фебрильной лихорадкой (38,5–39 °С).

Для исключения туберкулезного процесса легких больная госпитализирована в Национальный центр фтизиатрии (Бишкек), где находилась около 1,5 мес (с 28.06 по 14.08 2006 г.). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки в легких обнаружены множественные двусторонние инфильтраты с элементами деструкции легочной ткани. Анализ мокроты на БК был отрицательным. При исследовании функции внешнего дыхания выявлено нарушение вентиляции легких по рестриктивному типу. При УЗИ плевральных полостей установлено наличие двустороннего экссудативного плеврита. Выявлена высокая лабораторная активность (СОЭ 56 мм/ч). Противотуберкулезная терапия не дала эффекта. Консилиумом ведущих специалистов центра с участием ревматолога установлен диагноз: системная красная волчанка (СКВ), подострое течение, активность III степени, с поражением кожи (геморрагический васкулит), легких (люпус-пневмонит), серозных оболочек (плеврит), почек (люпус-нефрит с нефротическим синдромом, хроническая почечная недостаточность — ХПН, — клиническая стадия), суставов (артрит). Назначен преднизолон в дозе 40 мг/сут, который пациентка принимала в течение последующих 6 мес с положительным эффектом.

В феврале 2007 г. на фоне снижения дозы преднизолона (до 20 мг/сут) отмечено обострение некротического ринита с последующей деструкцией носовой перегородки. Обследовалась в Медицинском центре Гуанчжоу (КНР), где при не прямой иммунофлюоресценции выявлен цитоплазматический тип свечения АНЦА. При биопсии почек обнаружены признаки мембранозного гломерулонефрита. Оставлен прежний диагноз СКВ. К лечению добавлен микофенолата мофетил (ММФ) в дозе 500 мг/сут, доза преднизолона составляла 20 мг/сут.

Повторное ухудшение состояния отмечено в октябре 2007 г.: рецидивировали фебрильная лихорадка, одышка, кашель с вы-

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

делением мокроты слизистого характера, отеки нижних конечностей. Госпитализирована в отделение нефрологии Национального центра кардиологии и терапии (НЦКТ) с диагнозом: СКВ, подострое течение, активность III степени, поражение легких (люпус-пневмонит), суставов (артрит), почек (мембранозный гломерулонефрит, ХПН, клиническая стадия, нефрогенная артериальная гипертензия). При обследовании в общем анализе крови сохранялась ускоренная СОЭ (55 мм/ч), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — 47,02 мл/мин, креатинин сыворотки крови — 106 мкмоль/л, суточная протеинурия — 312 мг. ЛОР-врачом верифицирован сопутствующий диагноз: субатрофический ринит, седловидная деформация носа. Продолжена терапия ММФ в дозе 1000 мг/сут и преднизолоном в дозе 30 мг/сут.

В январе 2008 г. — очередное ухудшение состояния: усиление одышки, появление приступов удушья, в связи с чем госпитализирована в отделение пульмонологии и аллергологии НЦКТ. При рентгенографии пазух носа обнаружено пристеночное затемнение обеих гайморовых пазух. При фибробронхоскопии выявлены некротические изменения полости носа, сужение голосовой щели в подскладочном пространстве гортани за счет разросшейся грануляционной ткани. На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных диагностирован гранулематоз Вегенера с поражением верхних дыхательных путей, легких, почек. Доза преднизолона и ММФ оставалась прежней.

Резкое ухудшение состояния констатировано 11.05 2008 г., когда развился приступ асфиксии с кратковременной потерей сознания. Доставлена в блок интенсивной пульмонологии НЦКТ, где проведена внутривенная инфузия преднизолона (300 мг). На следующий день переведена в отделение ревматологии НЦКТ.

Объективно: общее состояние тяжелое. Преобладали симптомы дыхательной недостаточности (стридорозное дыхание). Температура тела — 37,8 °С. Седловидная деформация носа. Кожные высыпания отсутствовали. Пальпировались задние шейные (слева) и подмышечные (справа) лимфатические узлы. Пастозность голеней с двух сторон. Патологии суставов не выявлено. В легких дыхание жесткое, хрипы не регистрировались, частота дыхания — 26 в минуту. Тоны сердца имели приглушенный характер, сохранялся правильный ритм, частота сердечных сокращений — 64 в минуту, артериальное давление — 150/90 мм рт. ст. Печень и селезенка не пальпировались. Дизурические явления отсутствовали.

Данные лабораторного исследования: ускорение СОЭ до 31 мм/ч, креатинин сыворотки крови — 145 мкмоль/л, СКФ — 30,61 мл/мин, суточная протеинурия — 830 мг/с.

Данные инструментального исследования: при оценке функции внешнего дыхания выявлены разница между объемом форсированного выдоха за 1 с и пиковой скоростью выдоха и изменение соотношения первой и второй половины кривой «поток — объем» (минутная объемная скорость 25, 50 и 75%), увеличение пиковой объемной скорости до 0,25 с (при норме 0,1 с), что указывало на наличие стеноза внегрудных отделов дыхательных путей.

По данным рентгенографии легких в верхней доле справа — участок фиброза.

При компьютерной томографии (КТ) гортани зарегистрированы признаки циркулярной гиперплазии слизистой оболочки подскладочного пространства, обусловившие стеноз гортани и приступ асфиксии.

Консультирована ЛОР-врачом: при локальном осмотре наружный нос седловидной формы. При передней риноскопии слизистая оболочка носа изъязвлена и покрыта фибринозно-гнойными корочками, носовой ход сужен с двух сторон. Левая половина лица в области переносицы, включая область щеки, ярко гиперемирована, отечность стекловидного характера. По данным отоскопии — слуховые проходы без патологических изменений, по данным непрямой ларингоскопии — надгортанник в виде развернутого лепестка, голосовые связки белесоватого цвета, в подголосовом пространстве — отек, более выраженный слева.

Результаты клинико-лабораторного и инструментального исследования, данные анамнеза подтвердили диагноз, установленный в соответствии классификационным критериям R. Leavitt и соавт. (1990): гранулематоз Вегенера, генерализованная форма, острое течение, высокой активности с поражением верхних и нижних отделов респираторного тракта (субатрофический ринит, деструкция хрящевой и костной ткани носовой перегородки — седловидная деформация носа; циркулярная гиперплазия подскладочного пространства верхних отделов трахеи — стеноз гортани, осложнившийся асфиксией 11.05 2008 г.), поражение легких (пневмофиброз верхней доли правого легкого), почек (мембранозный гломерулонефрит; хроническое заболевание почек III стадии; ХПН, субклиническая стадия). Медикаментозный кушингоид.

В связи с преобладанием в клинической картине симптомов поражения верхних дыхательных путей с генерализацией гранулематозного воспаления больная в течение последующих 2 лет находилась на программной пульс-терапии циклофосфаном (ЦФ) и метилпреднизолоном (МП). Первоначальная доза преднизолона составляла 65 мг/сут, в последующем при стабилизации состояния она была снижена до 30 мг/сут.

Однако сохранялись клинические симптомы дыхательной недостаточности (приступы удушья), преимущественно при физических нагрузках, при КТ гортани (в динамике) выявлены склеротические изменения в подголосовом пространстве. 02.02 2010 г. по жизненным показаниям проведена бесканюльная трахеостомия, что привело к устранению затрудненного дыхания и улучшению качества жизни больной.

С июня 2010 г. отмечено вовлечение в процесс органа зрения, проявившееся выраженным отеком и болевым синдромом левого глаза, обусловленным ретробульбарным гранулематозным воспалением по данным КТ области орбит (см. рисунок, а, б).

Симптомы ретробульбарной гранулемы рецидивировали в течение последующих 5 мес, на фоне программной пульс-терапии ЦФ и МП указанные проявления наблюдались не более 3 нед. Через 4 мес (в октябре 2010 г.) отмечено поражение правого глаза, сопровождавшееся аналогичной симптоматикой, что побудило нас рассмотреть вопрос о назначении биологической терапии РТМ.

В ряде работ, указано на эффективность РТМ при резистентных формах ГПА. Так, клиническая ремиссия была достигнута у 11 пациентов после 4 инфузий РТМ (по 375 мг/м<sup>2</sup>) в сочетании с глюкокортикоидами (ГК). Отмечалось быстрое снижение числа зрелых В-клеток в периферической крови. После восстановления их количества у 4 пациентов наблюдалось нарастание титра АНЦА, ремиссия была сохранена в результате повторного введения РТМ [14]. В других исследованиях приведены менее оптимистичные результаты лечения РТМ больных с ретроорбитальными гранулемами. По мнению



## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

авторов [15], отсутствие клинического эффекта РТМ было связано с преобладанием тяжелого гранулематозного компонента заболевания.

Принимая во внимание противоречивые данные литературы, агрессивное течение болезни у нашей пациентки, отсутствие должного эффекта программной пульс-терапии ГК и ЦФ, рецидивирование гранулематозного воспаления глаз с риском развития необратимых осложнений (полной потери зрения), начата терапия РТМ.

С ноября по июнь 2010 г. проведен первый курс лечения РТМ по 500 мг (всего 4 инфузии с интервалом в 2, 4 нед и 6 мес) с предварительной премедикацией (МП внутривенно капельно по 250 мг). После первой инфузии РТМ отмечена стабилизация состояния: купирование рецидивирующего отека левого глаза, нормализация азотовыделительной функции почек. Значительно улучшились лабораторные показатели: снизились СОЭ до 6 мм/ч, уровень креатинина сыворотки крови до 91 мкмоль/л, улучшилась фильтрационная функция почек (СКФ — 77,54 мл/мин), снизилась экскреция белка с мочой до 69 мг/сут.

КТ области орбит в динамике: ретроорбитально слева, преимущественно по нижнелатеральной стенке, определяется дополнительное образование, мягкой тканой плотности (+61,8 ед. Н.), с четкими ровными контурами, округлой формы, размером до 104,4х10,1 мм в поперечнике (предыдущие размеры до 19,2х18,8 мм), без убедительных КТ-признаков инфильтрации прилежащих костных, мягкотканых и жировых структур. Заключение: объемное ретробульбарное образование слева, вероятно, обусловленное системным заболеванием. По сравнению с данными предыдущей КТ отмечена положительная динамика (уменьшение размера образования). В целом описанные изменения челюстно-лицевой области могут соответствовать проявлениям болезни Вегенера (см. рисунок, в, г).

После 4-й инфузии РТМ в период ремиссии в качестве поддерживающей терапии назначен ММФ в дозе 2,0 г/сут, а дозу МП удалось снизить с 65 до 20 мг/сут.

С 19.03 2012 г. по 19.11 2013 г. в связи с обострением заболевания в виде фебрильной лихорадки (39 °С), выраженной слабости, сохранением нарушения азотовыделительной и фильтрационной функции почек (креатинин крови — 150 мкмоль/л, СКФ — 38,43 мл/мин.) проведен второй курс терапии РТМ (2000 мг) с положительным эффектом. К этому времени пациентка продолжала принимать медрол 8 мг/сут, ММФ 1500 мг/сут, нормодипин 10 мг/сут, бисептол по 960 мг 2 раза в день в течение 10 дней 1 раз в 3 мес (4 раза в год).

С 16.05 2014 г. при повторном обострении заболевания (рецидивировали лихорадка 38,5–39 °С, выраженная общая слабость; креатинин сыворотки крови — 133 мкмоль/л, СКФ — 40,0 мл/мин) начат третий курс введения РТМ (3 инфузии по 500 мг), следующее введение препарата планируется 04.01 2015 г. При последнем амбулаторном осмотре больной (19.09 2014 г.) выявлена положительная динамика лабораторных по-



Компьютерные томограммы (а–г) области орбит у больной М., 45 лет. Ретробульбарное гранулематозное образование слева. Описание в тексте

казателей: СОЭ — 6 мм/ч, общий анализ мочи без патологии, креатинин сыворотки крови — 119 мкмоль/л, СКФ — 58 мл/мин.

В настоящее время доза медрол снижена до 4 мг/сут, пациентка продолжает принимать ММФ в дозе 2000 мг/сут, нормодипин 10 мг/сут, кардиомагнил 75 мг/сут.

Примечательно, что за весь период лечения РТМ и амбулаторного наблюдения у больной не отмечено ни одного эпизода нежелательных явлений и интеркуррентной инфекции.

**Обсуждение.** Данный клинический случай демонстрирует пример эффективного лечения РТМ генерализованной формы ГПА с неблагоприятным прогнозом развития дыхательной и почечной недостаточности, а также потери зрения. ГПА дебютировал локальным поражением верхних отделов респираторного тракта, гранулематозным воспалением сосудов легких с образованием множественных инфильтратов с элементами деструкции легочной ткани, некротизирующим гломерулонефритом. Несмотря на активное иммуносупрессивное лечение, наблюдалось быстрое прогрессирование заболевания с последующим развитием дыхательной недостаточности, что было вызвано стенозирующим подскладочным ларингитом, приведшим к формированию трахеостомы. Вовлечение органа зрения грозило развитием тяжелых осложнений, в том числе полной слепотой, и необходимостью хирургической энуклеации пораженного глаза.

Патогенетическая обоснованность применения РТМ при ГПА определяется участием В-клеток в образовании гранул, а увеличение их уровня в периферической крови ассоциируется с активностью заболевания. По данным литературы, выраженный клинический эффект РТМ отмечен более чем у 90% пациентов с ГПА. При этом более чем у 80% пациентов была достигнута полная ремиссия, а обострения заболевания хорошо контролировались повторными курсами назначения препарата (в среднем через 9–12 мес) [14].

## К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

В отдельных работах сообщается об отсутствии положительного эффекта РТМ у больных с преобладанием в клинической картине гранулематозного компонента ГПА, что противоречит нашим результатам эффективного лечения пациентки с агрессивным вариантом гранулематозного воспаления органа зрения. Стойкая клинико-лабораторная ремиссия заболевания была достигнута после проведения одного курса терапии РТМ и сохранялась на протяжении 24 мес динамического наблюдения.

Таким образом, использование РТМ при ГПА свидетельствует об эффективности препарата у таких пациентов. В то же время, как показывает наш опыт, для поддержания ремиссии необходимо повторное введение препарата. Поэтому для подтверждения эффективности препарата, а также разработки четких рекомендаций необходимо проведение сравнительных контролируемых рандомизированных исследований у большого числа пациентов с использованием различных схем лечения.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Skott DGI, Watts RA. Classification and epidemiology of systemic vasculitis. *Br J Rheumatol*. 1994;33:897–900. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/33.10.897>.
2. Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2481–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200011\)43:11<2481::AID-ANR15>3.0.CO;2-6](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200011)43:11<2481::AID-ANR15>3.0.CO;2-6).
3. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United. *Arthritis Rheum*. 2000 Feb;43(2):414–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200002\)43:2<414::AID-ANR23>3.0.CO;2-0](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200002)43:2<414::AID-ANR23>3.0.CO;2-0).
4. Mahr A, Guillevin L, Poissonet M, Ayme S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome a French urban population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb 15;51(1):92–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20077>.
5. Мухин НА, Козловская ЛВ, Насонов ЕЛ и др. Клиническое значение и патогенетические аспекты поражения почек, связанного с антителами к цитоплазме нейтрофилов. Вестник РАМН. 1995;5:34–9. [Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Nasonov EL, et al. Clinical value and patho-genetic aspects of the damage of kidneys connected with antibodies to cytoplasm of neutrophils. *Vestnik RAMN*. 1995;5:34–9. (In Russ.)]
6. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Баранов АА и др. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела при системных васкулитах. Клиническая медицина. 1992;11:21–7. [Nasonov EL, Beketova TV, Baranov AA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies at system vaskulita. *Klinicheskaya meditsina*. 1992;11:21–7. (In Russ.)]
7. Харрисон ТР. Внутренние болезни. Под ред. Фаучи Э, Браунвальда Ю, Иссельбахер К и др. В 2 томах. Пер. с англ. Москва: Практика—Мак Грау—Хилл; 2002. 3388 с. [Kharrison TR. *Vnutrennie bolezni* [Internal diseases]. Fauchi E, Braunval'da Yu, Issel'bakher K, et al., editors. In 2 vol. Translation from English. Moscow: Praktika—Mak Grau-Khill; 2002. 3388 p.]
8. Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitr Pathol Anat Allg Patho*. 1939;102:36–8.
9. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37:187–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370206>.
10. Carrington CB, Liebow AA. Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med*. 1996;41:497. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(66\)90214-2](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(66)90214-2).
11. Gassan SM, Coles DT, Harrison EG. The concept of limited forms of Wegener's granulomatosis. *Am J Med*. 1970;49:366. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(70\)80029-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(70)80029-8).
12. Adeyemi EO, Neumann S, Chadwick VS, et al. Circulating human elastase in patients with inflammatory disease. *Gut*. 1985;26:1300–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.26.12.1306>.
13. Henshaw TJ, Malone CC, Gabay JE, Williams RC. Elevations of neutrophil proteinase 3 in serum of patients with Wegener's granulomatosis and polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 1994;37:104–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370116>.
14. Keogh KA, Wylam ME, Stone JY, et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:262–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20718>.
15. Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:853–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.044420>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.